

Über Cumaryl-2-aldehyd¹⁾ und einige andere Cumaronderivate

von Tadeus und Ignaz Reichstein.

(23. X. 30.)

Von den verschiedenen Heteroringen verdienen diejenigen besonderes Interesse, die in der Natur angetroffen werden. Zu diesen gehört auch das Cumaron. Am Ausbau der Cumarongruppe sind *Stoermer* und Mitarbeiter in hervorragender Weise beteiligt gewesen, doch haben diese Forscher vergeblich versucht, den Cumaryl-aldehyd (V) herzustellen²⁾.

Wie kürzlich mitgeteilt wurde³⁾, lässt sich die Aldehydgruppe in Furane mit freier α -Stelle nach der Blausäuremethode einführen. Das Cumaron, als Furanabkömmling, hätte auf diese Art den gesuchten Aldehyd ergeben sollen. Wie bereits dort erwähnt, versagt jedoch die Reaktion, die bei den eigentlichen Furanen relativ leicht und ohne Kondensationsmittel erfolgt, in diesem Falle vollkommen. Wie inzwischen gefunden wurde, gelingt es beim Cumaron auch durch Kondensationsmittel nicht, die Reaktion zu erzwingen, da es entweder unverändert bleibt (Zinkchlorid in Äther) oder lediglich polymerisiert wird (Aluminiumchlorid in Benzol), ohne dass Aldehydbildung eintritt.

Ebensowenig wie die Formylgruppe lassen sich in diesen Kern höhere Acylreste einführen, da auch hier entweder keine Reaktion oder lediglich Polymerisation, ohne Bildung von Ketonen erfolgt.

Es erscheint uns in diesem Zusammenhange nicht zufällig, dass das Cumaron die Fichtenspanreaktion der Furane nicht zeigt. Diese beruht nach *Erdmann*⁴⁾ auf einer Reaktion mit den aldehydischen Bestandteilen des Holzes, für die sich das Cumaron offenbar ebenfalls als zu träge erweist.

Um nun den Cumarylaldehyd trotzdem kennen zu lernen, blieb der Weg der Kernsynthese⁵⁾ oder der Umwandlung einer vorhandenen Seitenkette. Wir wählten den letzteren, der besonders aussichtsreich schien, weil von *Stoermer* und *Calov* bereits eine Substanz, die Cumaroyl-ameisensäure (IV) beschrieben⁶⁾ wurde, von welcher nach Analogien⁷⁾ zu erwarten war, dass sie sich, z. B. durch Kochen mit Anilin, leicht in den

¹⁾ Zur Nomenklatur vgl. *Meyer-Jacobson* Lehrbuch 2. Band, III. Teil S. 34 und 82. In der Literatur finden sich für Cumaron auch andere Bezifferungsarten, die uns jedoch weniger zweckmässig scheinen, da sie für analoge Verbindungen verschiedener Heteroringe keine einheitliche Stellungenbezeichnung ergeben.

²⁾ *Stoermer, Schäfer*, B. **36**, 2866 (1903).

³⁾ *Helv.* **13**, 345 (1930). Es soll hier nachgetragen werden, dass der dort genannte Difuryläthan-5,5'-dialdehyd von *Fenton* und *Gostling* (*Soc.* **79**, 812 (1901)) auf anderem Wege erhalten worden war, worauf mich *W. R. Kirner* freundlich aufmerksam machte.

⁴⁾ B. **32**, 1218 (1899); **35**, 1859 (1902).

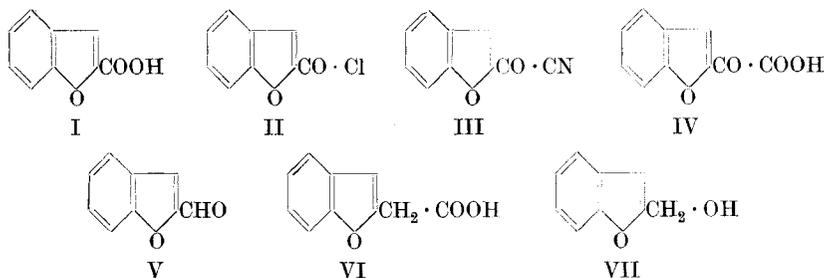
⁵⁾ Von *Stoermer* angekündigt, B. **30**, 1712 (1897), aber offenbar nicht ausgeführt.

⁶⁾ A. **312**, 332 (1900).

⁷⁾ *Bouveault*, Bl. [3] **15**, 1014 (1896); **17**, 363, 940 (1897).

Aldehyd überführen lassen würde. Dies ist in der Tat der Fall, womit dieser Körper nun zugänglich geworden ist.

Die Cumaroyl-ameisensäure (IV) wurde von den genannten Autoren aus 2-Acetyl-cumaron durch Oxydation mit Permanganat nach *Glückmann*¹⁾ bereitet, eine Methode, die in diesem Fall sehr wenig ergiebig ist. Besser gelingt die Herstellung nach dem Verfahren von *Claisen*²⁾ aus Cumarilsäure über das Chlorid und Cyanid. Es ergibt sich somit insgesamt der durch Formel I—V erläuterte Weg.



Ausserdem kann der Aldehyd vorteilhaft auch direkt aus dem Säurecyanid (III) durch Reduktion mit Zinkstaub und Essigsäure erhalten werden, wobei sich offenbar als Zwischenprodukt das Cyanhydrin bildet, das durch Einwirkung von kohlensauren Alkalien in der Wärme in Aldehyd und Blausäure gespalten wird. Auf analogem Weg hat *Kolbe*³⁾ bereits im Jahre 1856 das Benzoyl-cyanid in Benzaldehyd übergeführt. Die Ausbeuten waren in unserem Falle beim ersten kleinen Versuch recht gute. Es dürfte diese Abkürzung der Säurecyanidmethode zur Überführung einer Säure in den zugehörigen Aldehyd möglicherweise auch in anderen Fällen mit Vorteil zu versuchen sein.

Der so erhaltene Aldehyd besitzt die seiner Formel (V) zukommenden Eigenschaften und gibt die erwarteten Derivate. — Insbesondere wird mit Silberoxyd und verdünnter Natronlauge sofort reine Cumarilsäure gebildet, wodurch seine Konstitution sichergestellt ist. Mit starkem Alkali tritt sehr leicht die für „aromatische“ Aldehyde besonders charakteristische *Cannizzaro*'sche Reaktion ein, wodurch der entsprechende primäre Alkohol, das Cumaryl-carbinol (VII), zugänglich wird.

Auf einen charakteristischen Unterschied gegenüber Furfurol und substituierten Furfurolen soll noch hingewiesen werden. Diese Körper geben mit Anilin-acetat meist eine mehr oder weniger intensive Rotfärbung (orange bis blaurot), die zum analytischen Nachweis benutzt werden kann und die eine Spaltung des Furankernes anzeigt. Cumarylaldehyd gibt mit Anilin-acetat nur Gelbfärbung wie andere Aldehyde, es scheint keine wesentliche Spaltung des Kerns einzutreten, sonst hätte die oben beschriebene Umsetzung IV—V (das Anilid muss mit Säure zerlegt werden) auch nicht durchgeführt werden können.

Aus der Cumaroyl-ameisensäure konnte ferner durch Reduktion nach *Wolff-Kishner* leicht die Cumaryl-essigsäure (VI) gewonnen werden.

¹⁾ M. **10**, 664 (1889); **11**, 248 (1890).

²⁾ B. **31**, 1023 (1898); vergl. auch *Mautner*, B. **42**, 188 (1909).

³⁾ A. **98**, 347 (1856).

Experimenteller Teil.

Cumarilsäure-cyanid (III) (Cumaroyl-ameisensäure-nitril).

50 g Cumarilsäure (Smp. korr. 193—194°), mit überschüssigem Thionylchlorid unter Rückfluss gekocht und im Vakuum destilliert, gaben: 54 g Chlorid, Sdp.₁₄ mm ca. 130°, das sofort erstarrte. Es wurde in absolutem Äther gelöst, mit 23 g wasserfreier Blausäure versetzt und unter Kühlung mit Kältemischung und lebhaftem Schwenken eine Lösung von 27 g wasserfreiem Pyridin in absolutem Äther zufließen gelassen.

Nach zweistündigem Stehen wurde die Ätherlösung abgegossen und die feste Ausscheidung gründlich mit Äther ausgewaschen (neben Pyridinchlorhydrat ist darin ein schwerlösliches Nebenprodukt enthalten, das bei 155° unter lebhafter Zersetzung und Schwarzfärbung schmilzt). Die vereinigten Ätherlösungen wurden zunächst mehrmals mit verdünnter Salzsäure, dann mit verdünnter Natronlauge unter ständigem Eiszusatz gewaschen, dann gut getrocknet. Sie hinterliessen beim Abdestillieren 42 g rohes Cyanid als feste Masse, die noch viel Nebenprodukte enthielt.

Zur Reinigung wurde im Wurstkolben destilliert. Sdp.₁ mm ca. 115°. Es blieb viel schwarzer Rückstand. Erhalten wurden 23 g destilliertes Cyanid als gelbe Masse, das jetzt nur noch mit etwas Cumarilsäure verunreinigt war (durch Zersetzung, event. aus Nebenprodukten, bei der Destillation entstanden). Es wurde in Äther gelöst, mit eisgekühlter verdünnter Natronlauge ausgewaschen, gut getrocknet und der Äther abdestilliert. Die zurückbleibende gelbe Krystallmasse war schon sehr rein und diente zur weiteren Verarbeitung. Zur Analyse wurde aus Benzin umkrystallisiert.

Hellgelbe Nadeln; Smp. korr. 100—101°.

5,054 mg Subst. gaben 12,915 mg CO₂ und 1,41 mg H₂O

2,991 mg Subst. gaben 0,213 cm³ N₂ (23,5°, 756 mm)

C₁₀H₅O₂N (171,05) Ber. C 70,15 H 2,95 N 8,19%

Gef. „ 69,82 „ 3,11 „ 8,16%

Trocken ist der Körper recht haltbar. Wasser spaltet langsam in Cumarilsäure und Blausäure, Alkali beschleunigt diese Spaltung. Durch Kochen mit Alkohol wird Cumarilsäure-äthylester gebildet (Smp. 29—30°, Mischprobe).

*Cumaroyl-ameisensäure*¹⁾ (IV) (Cumaryl-glyoxylsäure).

20 g fein verriebenes Cyanid wurden in einer Glasstöpselflasche von ca. 1/2 Liter Inhalt mit 120 cm³ konz. Salzsäure übergossen, über Nacht auf der Maschine geschüttelt und dann eine Woche stehen gelassen. Der Inhalt war darauf zu einer festen Masse erstarrt, die nach Zugabe von 200 cm³ Wasser verrieben, abgesaugt und mit wenig Wasser gewaschen wurde.

¹⁾ A. 312, 332 (1900).

Diese feste Masse ist ein Gemisch von Cumaroyl-ameisensäure und ihrem Amid. Eine kleine Probe wurde getrennt. Ca. 2 g wurden in viel Äther gelöst und mit viel stark verdünnter (wegen schwer löslichem Natrium-Salz) Sodalösung ausgeschüttelt. Aus den vereinigten Sodalösungen wurden ca. 0,8 g Cumaroyl-ameisensäure gewonnen, Smp. ca. 153°. Der verbleibenden Ätherlösung konnte das Amid durch mehrmaliges Ausschütteln mit verdünnter Natronlauge entzogen und daraus durch verdünnte Säure unverändert wieder abgeschieden werden. Erhalten ca. 1,1 g Cumaroyl-ameisensäure-amid.

Aus Wasser gelbliche Nadelchen. Smp. korr. 187—188°.

4,400 mg Subst. gaben	10,220 mg CO ₂	und	1,50 mg H ₂ O
3,016 mg Subst. gaben	0,195 cm ³ N ₂	(24°, 759 mm)	
C ₁₀ H ₇ O ₃ N (189,06)	Ber. C 63,47	H 3,73	N 7,41%
	Gef. „ 63,35	„ 3,79	„ 7,42%

Das Amid lässt sich im Gegensatz zum Nitril leicht mit Alkali zu Cumaroyl-ameisensäure verseifen. Die verbliebene Hauptmenge des obigen Gemisches wurde daher mit überschüssiger wässriger Kalilauge (ca. 25 g KOH enthaltend) heiss gelöst und ca. 1/4 Stunde gekocht, bis kein Ammoniak mehr entwich. Die heisse, orange gefärbte Lösung wurde mit überschüssiger Salzsäure versetzt. Beim Abkühlen erstarrte alles zu einem Brei hellbrauner Krystallblättchen, die abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Exsikkator getrocknet wurden. 17,5 g Smp. korr. 150—152°, also schon sehr rein und für die weiteren Umsetzungen ausreichend.

Zur völligen Reinigung destilliert man im Hochvakuum, wobei die Hauptmenge unter 1 mm Druck unzersetzt bei ca. 150° übergeht. Ein beträchtlicher Teil sublimiert schon vorher. Das gelbe Destillat erstarrt sofort. Dann wird aus absolutem Toluol umkrystallisiert. Blassgelbe Blättchen, Smp. korr. 157—158°. Die gelbe Farbe ist sicher Eigenfarbe und beruht nicht auf Verunreinigungen. Aus Wasser werden ebenfalls blassgelbe Blättchen erhalten. Das Natriumsalz ist sehr schwer löslich und kann zur Trennung z. B. von Cumarilsäure sehr gut verwendet werden.

Cumaryl-aldehyd (V).

10 g Cumaroyl-ameisensäure wurden in einem geräumigen Rundkolben mit 25 g Anilin versetzt und im Ölbade 10 Minuten zum Sieden erhitzt (schäumt anfangs sehr stark). Nach dem Abkühlen wurde mit Äther gelöst und mit einer Mischung von 60 cm³ konz. Salzsäure mit 200 cm³ Wasser sehr kräftig durchgeschüttelt. Es tritt Rotfärbung und Abscheidung von etwas dunklem Harz ein. Die abgelassene Säure wird noch einmal mit frischem Äther erschöpft und die Auszüge der Reihe nach mit verdünnter Salzsäure und dann mit verdünnter Natronlauge gewaschen etc.

Die Hochvakuumdestillation gab 3,5 g Aldehyd, Sdp._{1 mm} 90—100° (45,6% der Theorie). Es blieb ein geringer gelber Kolbenrückstand.

Der Körper war bereits praktisch rein; dies zeigte sich bei der Reinigung über die Bisulfitverbindung.

Durch kräftiges Schütteln mit überschüssigem konz. Bisulfit bildet sich unter spontaner Erwärmung die schwerlösliche feste Verbindung. Sie wurde abgesaugt, mit Bisulfitlösung, dann mit Alkohol und Äther gut ausgewaschen und mit wässriger Pottasche durch gelindes Erwärmen zerlegt (nach mehrmaligem Ausziehen mit Äther gibt man zweckmässig etwas Kalilauge zu und äthert vollständig aus ohne wieder zu erwärmen).

Erhalten wurden 3,4 g fast farbloser Aldehyd, Sdp._{13 mm} 130—131°.

Erstarrt beim Kühlen. Smp. 9—9,5°.

Der Körper riecht bittermandelartig. Anilin-acetat wird nur gelb gefärbt.

Semicarbazon. Gelbliche Nadeln aus Alkohol. Smp. korr. 245—246° (Zersetzung.)

4,750 mg Subst. gaben 10,280 mg CO₂ und 1,90 mg H₂O

C₁₀H₉O₂N₃ (203,10) Ber. C 59,08 H 4,46%

Gef. „ 59,02 „ 4,44%

Phenylhydrazon. Blassgelbe Krystalle aus Alkohol. Smp. 136—138°. Färbt sich im Dunkeln äusserlich bald rosa, wird am Licht wieder gelb.

β-Naphtylamid. Hellgelbe Blättchen aus Alkohol. Smp. korr. 116,5—118°.

Cyanhydrin. Etwas reine Bisulfitverbindung wurde durch gelindes Erwärmen in ziemlich viel Wasser gelöst und mit geringem Überschuss von Kaliumcyanid in etwas Wasser versetzt. Das sofort ausfallende Öl wurde mit Äther gesammelt, getrocknet und der Äther abgesaugt. Der ganz ätherfreie Rückstand krystallisierte allmählich, die gelbe etwas klebrige Krystallmasse wurde mit Pentan gewaschen, dann aus Benzol-Benzin umkrystallisiert. Farblose Blättchen. Smp. 66,5—68°. Zur Analyse wurde nur kurz im Hochvakuum getrocknet.

4,739 mg Subst. gaben 12,060 mg CO₂ und 1,78 mg H₂O

3,102 mg Subst. gaben 0,212 cm³ N₂ (18°, 769 mm)

C₁₀H₇O₂N (173,07) Ber. C 69,34 H 4,08 N 8,10%

Gef. „ 69,41 „ 4,17 „ 8,11%

Der Körper ist ziemlich zersetzlich, besonders durch Alkali.

Direkte Herstellung des Aldehyds durch Reduktion des Säure-cyanides.

0,2 g Cumarilsäure-cyanid wurden in etwas Eisessig gelöst, mit 0,12 g Zinkstaub versetzt, einige Minuten erwärmt, nach Zusatz von etwas Wasser kurz gekocht, mit überschüssiger Pottaschelösung versetzt und

mit Wasserdampf destilliert (zur Spaltung des erwarteten Cyanhydrins). Das Destillat wurde mit Äther ausgezogen. Aus dem Ätherrückstand wurde 0,1 g reines Semicarbazon erhalten (= 42% der Theorie).

Die Reduktion darf nicht in alkoholischer Lösung vorgenommen werden, da aus dem Cyanid sonst einfach Cumarilsäure-ester entsteht.

Oxydation.

Einige Tropfen Aldehyd wurden in etwas Alkohol gelöst, überschüssiges, frisch gefälltes, zuletzt mit Alkohol gewaschenes Silberoxyd zugegeben und unter Umrühren so lange verdünnte Natronlauge zugetropft, bis die alkalische Reaktion dauernd bestehen blieb. Nach Zugabe eines weiteren geringen Überschusses an Lauge wurde 10 Minuten stehen gelassen, filtriert und das blanke Filtrat mit Salzsäure angesäuert. Es fiel sofort reine Cumarilsäure aus. Smp. korr., Mischprobe: 197—198°.

Cumaryl-carbinol (VII). Cannizzaro'sche Reaktion.

2 g Cumaryl-aldehyd wurden in einer Glasstöpselflasche mit einer erkalteten Lösung von 1,5 g Kaliumhydroxyd in 2 cm³ Wasser durchgeschüttelt. Unter spontaner Erwärmung erstarrte die Mischung fast sofort, sodass noch mehr starke Kalilauge zugegeben werden musste, um eine gründliche Durchmischung zu erreichen. Dann wurde 2 Stunden auf der Maschine geschüttelt. Es wurde mit viel Wasser gelöst, mit Kohlendioxyd fast gesättigt und mit Äther ausgezogen. Die Ätherauszüge wurden zunächst mit Soda gewaschen, dann mit 20 cm³ konz. Natriumbisulfit-Lösung auf der Maschine 2 Stunden geschüttelt, mit Wasser, dann mit Sodalösung gut ausgewaschen, getrocknet etc.

Die Hochvakuumdestillation gab: 1,0 g dickes Öl, Sdp._{1 mm} 105 bis 110°. Krystallisiert allmählich. Nach dem Abschleudern in der Zentrifuge farblose Nadeln, Smp. ca. 26°, an der Luft leicht zerfliesslich.

p-Nitro-benzoat, blassgelbe wollige Nadeln aus Benzin, mit Äther gewaschen, darin ziemlich schwer löslich. Smp. korr. 145—146°.

4,898 mg Subst. gaben	11,560 mg CO ₂	und	1,63 mg H ₂ O
3,118 mg Subst. gaben	0,132 cm ³ N ₂	(23°, 750 mm)	
C ₁₆ H ₁₁ O ₅ N (297,10)	Ber. C 64,63	H 3,73	N 4,72%
	Gef. „ 64,37	„ 3,70	„ 4,82%

Cumaryl-essigsäure (VI).

In einem kleinen Rundkolben wurden 2 g Cumaroyl-ameisensäure in absolutem Alkohol gelöst, 2 cm³ wasserfreies Hydrazin-hydrat zugesetzt, und hierauf eine Lösung von 1,5 g Natrium in 20 cm³ absolutem Alkohol. Dann wurde im Ölbad langsam eingedampft. Die Mischung schäumt anfangs stark, dann lässt das Schäumen nach, es destilliert Alkohol, Wasser und Hydrazin ab, durch Absaugen der Dämpfe wird das Eintrocknen beschleunigt. Die trockene Salzmasse wurde zur Sicherheit noch 10 Minuten im Ölbad von 200° belassen.

Nach dem Abkühlen wurde in Wasser gelöst, mit Salzsäure ausgefällt und die schwach braune Fällung unter Zusatz von Tierkohle umkrystallisiert. Zur völligen Reinigung wurde im Hochvakuum destilliert. Sdp._{1 mm} ca. 145°. Aus wenig Benzol wurden dann sofort farblose Krystalle erhalten. Smp. 98—99° korr.

4,219 mg Subst. gaben 10,510 mg CO₂ und 1,71 mg H₂O

C ₁₀ H ₈ O ₃ (176,07)	Ber. C 68,15	H 4,58%
	Gef. „ 67,94	„ 4,51%

Zürich-Albisrieden, Chem. Labor. Dr. Ing. *Tadeus Reichstein*.

Die Konfiguration des Nor-valins

von **P. Karrer** und **H. Schneider**.

(24. X. 30.)

Zu den wenigen konfiguratив noch nicht abgeklärten Aminosäuren gehört das Nor-valin, dessen rechtsdrehende Form *Abderhalden*¹⁾ kürzlich aus Proteinen in reinem Zustand dargestellt hat.

Die Konfiguration dieser Aminosäure liess sich eindeutig auf folgendem Wege bestimmen:

Wir haben die optisch aktive, linksdrehende Allyl-hippursäure einerseits durch Oxydation mit Kaliumpermanganat zur d-(—)-Benzoyl-asparaginsäure abgebaut, die auch aus der d-Asparaginsäure durch Benzoylierung erhalten wird; andererseits wurde dieselbe (—)-Allyl-hippursäure durch Reduktion in linksdrehendes Benzoyl-nor-valin übergeführt, das mit derselben optischen Aktivität auch aus dem (—)-Nor-valin dargestellt werden kann. Dadurch wird bewiesen, dass das rechtsdrehende Nor-valin des Eiweisses dieselbe Konfiguration wie die natürliche l-Asparaginsäure besitzt, d. h. es gehört ebenfalls der l-Reihe an. (Vergl. das Schema S. 1282).

Die optisch aktive Allyl-hippursäure wurde im wesentlichen nach der Vorschrift von *Soerensen*²⁾ dargestellt, wobei allerdings in Einzelheiten gewisse Modifikationen der Methode Anwendung fanden. Für die Darstellungsvorschrift sowie für die Überlassung von Impfmateriel sind wir Herrn Prof. *Soerensen* zu bestem Dank verpflichtet.

¹⁾ *Abderhalden* und *Bahn*, B. **63**, 914 (1930). Vgl. auch *Abderhalden* und *Kürtens*, *Fermentforschung* IV, 327 (1921).

²⁾ C. r. *Carlsberg* **11**, 219 (1916), sowie private Mitteilungen.